

JP1993271097A

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平5-271097

(43)【公開日】

平成5年(1993)10月19日

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成5年(1993)10月19日

**Technical**

(54)【発明の名称】

アクレアシン類の可溶化剤および医薬組成物

(51)【国際特許分類第5版】

A61K 37/02 ADZ 8314-4C

9/08 H 7329-4C

J 7329-4C

9/14 M 7329-4C

E 7329-4C

47/26 G 7433-4C

// C07K 7/56 7306-4H

C07K 99:00

【請求項の数】

4

【全頁数】

13

**Filing**

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平4-261285

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 5- 271097

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) October 19\*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) October 19\*

(54) [Title of Invention]

**SOLUBILIZER AND PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION OF [AKUREASHIN ]**

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

A61K 37/02 ADZ 831431 4-

9/08 H 7329-4C

J 7329-4C

9/14 M 7329-4C

E 7329-4C

47/26 G 7433-4C

// C07K 7/56 7306-4H

C07K 99:00

[Number of Claims]

4

[Number of Pages in Document]

13

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 4- 261285

**JP1993271097A**

**1993-10-19**

(22)【出願日】

平成4年(1992)9月30日

**Foreign Priority**

(31)【優先権主張番号】

特願平3-287157

(32)【優先日】

平3(1991)10月7日

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

**Parties**

**Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000000033

【氏名又は名称】

旭化成工業株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

遠藤 健

【住所又は居所】

静岡県三島市大場163-1

(72)【発明者】

【氏名】

榊原 秀夫

【住所又は居所】

静岡県三島市中273-12

**Abstract**

(57)【要約】

【構成】

本発明はアクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性

(22) [Application Date]

1992 (1992) September 30 days

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application Hei 3- 287157

(32) [Priority Date]

Hei 3 (1991) October 7\*

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000000033

[Name]

**ASAHI CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD. (DB  
69-053-5364)**

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Kita-ku Dojimahama 1-Chome  
2-6

(72) [Inventor]

[Name]

Endo \*

[Address]

Shizuoka Prefecture Mishima City Oba 163- 1

(72) [Inventor]

[Name]

Sakakibara Hideo

[Address]

Shizuoka Prefecture Mishima City \*273- 12

(57) [Abstract]

[Constitution]

this invention is [akureashin ] aqueous composition or dry  
composition which designate that [akureashin ] and

組成物またはその乾燥組成物である。

また、上記組成物にアクレアシン類の可溶化を高めるための溶解補助剤としてサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加してなる組成物である。

さらにまた、本発明は、上記組成物を輸液に溶解したときに白濁を防止するために、上記組成物にアミノ酸を添加してなる組成物である。

#### 【効果】

水に難溶性であるアクレアシン類の対して、可溶化剤としてグリチルリチン類を用いることにより、安全性が高く、可溶化された水性組成物またはその乾燥組成物を提供することが可能となった。

#### Claims

##### 【特許請求の範囲】

##### 【請求項 1】

グリチルリチン類を有効成分とするアクレアシン類の可溶化剤。

##### 【請求項 2】

アクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

##### 【請求項 3】

アクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムとを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

##### 【請求項 4】

アクレアシン類とグリチルリチン類とアミノ酸とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

#### Specification

##### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【産業上の利用分野】

本発明は、アクレアシン類の可溶化剤及び医薬組成物に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

glycyrrhizin are contained as feature.

In addition, adding sodium salicylate or sodium benzoate as solubilizer in order, to raise solubilizing of [akureashin] in above-mentioned composition it is a composition which becomes.

Furthermore and, this invention, when melting above-mentioned composition in infusion, in order to prevent clouding, adding amino acid to the above-mentioned composition, is composition which becomes.

##### [Effect(s)]

[akureashin] which are a poorly soluble in water confronting, safety became high, aqueous composition which solubilizing is done or offering dry composition with possible by using glycyrrhizin as solubilizer.

##### [Claim(s)]

##### [Claim 1]

solubilizer of [akureashin] which designate glycyrrhizin as active ingredient

##### [Claim 2]

[akureashin] aqueous composition or dry composition which designate that [akureashin] and glycyrrhizin are contained as feature

##### [Claim 3]

[akureashin] aqueous composition or dry composition which designate that [akureashin] and glycyrrhizin and sodium salicylate or sodium benzoate are contained as feature

##### [Claim 4]

[akureashin] aqueous composition or dry composition which designate that [akureashin] and glycyrrhizin and amino acid are contained as feature

##### [Description of the Invention]

##### [0001]

##### [Field of Industrial Application]

this invention regards solubilizer and pharmaceutical composition of [akureashin].

##### [0002]

##### [Prior Art]

アクレアシン類は、アスペルギルス属に属する微生物により生産され、抗真菌作用を有する抗生物質として知られている(特公昭 59-20350 号公報、特公昭 59-20351 号公報、特公昭 59-20352 号公報、特公昭 59-20353 号公報)。

またニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療薬としても期待されている〔特開平 2-288837 号公報、Tetrahedron Letters, 4147-4150(1976)、Helv. Chim. Acta, 62(4), 1252-1267(1979)〕。

#### [0003]

しかしながら、アクレアシン類は水に極めて難溶であり、水溶液中で均一に分散し、肉眼的に完全に澄明な状態になるまでに可溶化することは困難である。

このため従来可溶化方法としてはアルコール、多価アルコール、コール酸類等の可溶化剤が用いられていた(特開平 2-288837 号公報)。

これらの方法では、可溶化した後、生理食塩水等で希釈した場合、白濁することがあるので、さらに非イオン性界面活性剤、例えば、HCO-60、TWEEN-80 などの添加が必要である。

一方、非イオン性界面活性剤単独での可溶化は困難であった。

さらに上記の界面活性剤などの溶解補助剤の添加では、安全性の面でも問題があった。

#### [0004]

##### [発明が解決しようとする課題]

このようにアクレアシン類を可溶化するためには、アルコール、多価アルコール、コール酸類、非イオン界面活性剤等の使用が必須であったが、安全性の面で問題があった。

従って、本発明は、安全で、安定なアクレアシン類組成物の提供を目的とする。

#### [0005]

##### [課題を解決するための手段]

以上の問題点を解決すべく、可溶化方法について鋭意研究した結果、意外にもグリチルリチン類を可溶化剤として用いることにより、安全性が高く効率的にアクレアシン類を可溶化ができる

[akureashin] are produced by microorganism which belongs to *Aspergillus* sp., are informed as antibiotic which possesses antimycotic action, (Japan Examined Patent Publication Sho 59-20350 disclosure, Japan Examined Patent Publication Sho 59-20351 disclosure, Japan Examined Patent Publication Sho 59-20352 disclosure, Japan Examined Patent Publication Sho 59-20353 disclosure).

In addition [nyuumoshisuchisu] \* as prevention and treatment drug for carinii pneumonia it is expected, {Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 288837 disclosure, Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB) Letters, 4147-4150 (1976), Helvetica Chimica Acta (0018 - 019 X, HCACAV) 62 (4), 1252 - 1267 (1979) }.

#### [0003]

It is difficult but, until in water with quite poorly soluble, it disperses [akureashin] to uniform in aqueous solution, in visible being clear discernment becomes completely state solubilizing to do.

Because of this alcohol, polyhydric alcohol, cholic acid or other solubilizer were used as solubilizing method until recently, (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 288837 disclosure).

Because with these method, when solubilizing after doing, it dilutes with physiological saline etc, there are times when clouding it does, furthermore nonionic surfactant, for example HCO-60, TWEEN-80 or other addition is necessary.

On one hand, solubilizing with nonionic surfactant alone was difficult.

Furthermore with addition of above-mentioned boundary surfactant or other solubilizer, there was a problem even in aspect of safety.

#### [0004]

##### [Problems to be Solved by the Invention]

this way in order solubilizing to do [akureashin], alcohol, polyhydric alcohol, cholic acid and nonionic surfactant or other use were necessary, but there was a problem in aspect of safety.

Therefore, as for this invention, being safe, it designates offer of stable [akureashin] composition as objective.

#### [0005]

##### [Means to Solve the Problems]

In order that problem above is solved, obtaining composition where the solubilizing can do [akureashin] to efficient with possible glycyrrhizin as solubilizer by using, concerning solubilizing method result of diligent research, even

組成物を得ることが可能となった。

しかも、その組成物は保存安定性にも優れていることを見出した。

【0006】

すなわち、本発明は、グリチルリチン類を有効成分とするアクレアシン類の可溶化剤を提供するものである。

また、本発明は、アクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。

本発明者は、さらに、アクレアシン類の可溶化力を高めるために溶解補助剤の検討を行ったところ、驚くべきことにサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを上記組成物に添加することにより、アクレアシン類の溶解量が著しく増量することを見出した。

【0007】

すなわち、本発明は、アクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムとを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。

一般に、医薬品を投与する方法としては、静脈内、筋肉内、皮内および皮下投与などが考えられ、静脈内投与する場合、医薬品を輸液に混ぜた後、静脈内投与する方法が使用頻度の最も高い方法の一つであるが、本発明者は、さらに、上記アクレアシン類組成物の投与方法について検討を行ない、上記組成物を輸液に混ぜたところ、可溶化剤の含有量が著しく少量の場合、混ぜた後に白濁が見られた。

この白濁を防止するために、種々検討を加えた結果、上記組成物に特定のアミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン塩酸塩などを添加することにより白濁が防げることを見出した。

【0008】

すなわち、本発明は、アクレアシン類とグリチルリチン類とアミノ酸とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。

ここで本発明にいう可溶化とは、アクレアシン類が水性溶媒中で均一に分散し、肉眼的に完全

unexpectedly safety became high.

Furthermore, composition discovered fact that it is superior even in storage stability .

【0006】

namely, this invention is something which offers solubilizer of [akureashin ] which designate glycyrrhizin as active ingredient .

In addition, this invention is something which offers [akureashin ] aqueous composition or the dry composition which designate that [akureashin ] and glycyrrhizin are contained as feature.

As for this inventor , furthermore, when it examined solubilizer in order to raise solubilizing strength of [akureashin ] , dissolved amount of [akureashin ] to be considerable discovered fact that increased weight it does by adding sodium salicylate or the sodium benzoate to above-mentioned composition in surprising fact .

【0007】

namely, this invention is something which offers [akureashin ] aqueous composition or dry composition which designate that [akureashin ] and glycyrrhizin and sodium salicylate or sodium benzoate are contained as feature.

When generally, you can think intravenous , intramuscular , intradermal and subcutaneous administration etc as method which prescribes drug , intravenous administration do, after mixing drug into fluid infusion , method which intravenous administration is done is one of highest method of use frequency , but as for this inventor , furthermore, concerning administration method of above-mentioned [akureashin ] composition examination action, When above-mentioned composition was mixed into fluid infusion , when the content of solubilizer to be considerable it is a trace , after mixing, you could see clouding .

In order to prevent this clouding , fact that it can prevent clouding by adding result and specific amino acid , for example glutamic acid , aspartic acid , cysteine acetate etc which add various examination to above-mentioned composition was discovered.

【0008】

namely, this invention is something which offers [akureashin ] aqueous composition or dry composition which designate that [akureashin ] and glycyrrhizin and amino acid are contained as feature.

solubilizing which is said to this invention here, [akureashin ] in aqueous solvent , it disperses to uniform , completely being

clear discernment it means that it becomes state to visible .

As this aqueous solvent distilled water it is listed as preferred example .

Furthermore as needed salts , saccharides and acid etc may be added inthis, as these examples injectable distilled water , physiological saline , sugar liquid , buffer etc can list.

Furthermore if aforementioned aqueous solvent does not show toxicity , it is possible to include ethanol etc of water soluble organic solvent , for example trace .

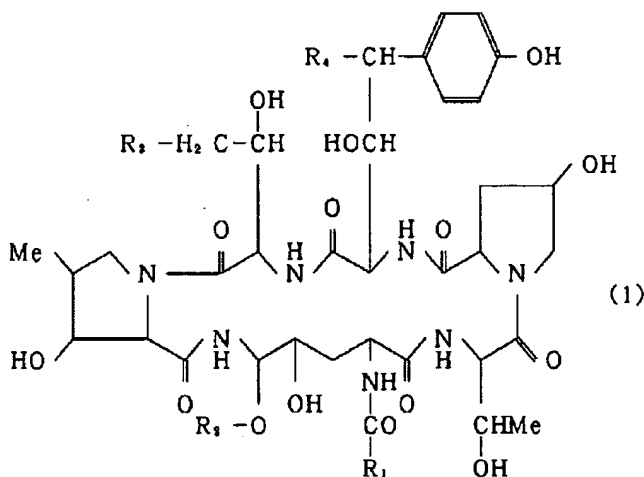
[akureashin ] mean composition of solution state which solubilizing is done with the this invention aqueous composition with above-mentioned aqueous solvent , aqueous composition may manufacture with drying means of as needed conventional method as dry composition .

[0009]

[akureashin ] of active ingredient of this invention General Formula (1)

[0010]

[Chemical Formula 1]



[0011]

It is a substance which is displayed with (In Formula,  $R_{1}$ -O- shows organic acid residue which is possible to contain long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue or benzene ring, pyridine ring, oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom in molecule, as for  $R_{2}$  the lower alkyl group, benzyl group or amino group which is possible to possess hydrogen atom, amount chain shows optionally substitutable amino-lower alkyl group with mono lower alkyl group or di lower alkyl

で表される物質である。

【0012】

さらに、一般式(1)において、基  $R_1$  の例としては、例えば、

【0013】

【化 2】

group,  $R_{<sub>3</sub>}$  hydrogen atom or-CONH $_{<sub>2</sub>}$   
shows basis,  $R_{<sub>4</sub>}$  shows hydrogen atom  
or hydroxy group . ).

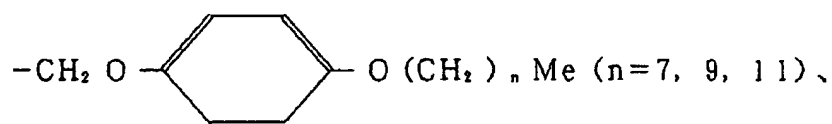
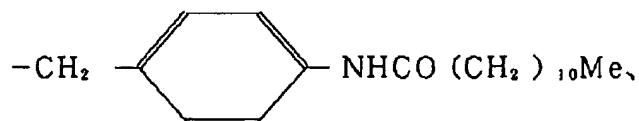
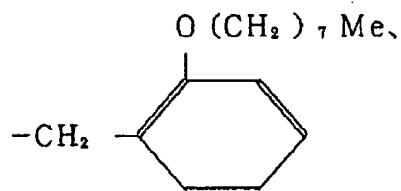
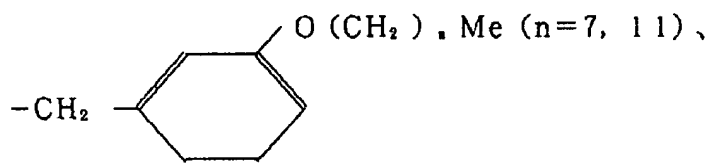
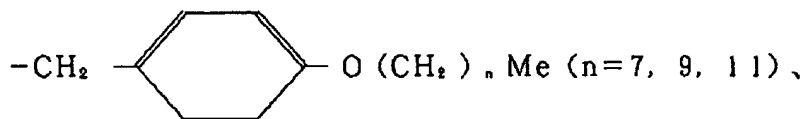
[0012]

Furthermore, in General Formula (1), as example of Group  $R_{<sub>1</sub>}$ , for example

[0013]

[Chemical Formula 2]

- $(\text{CH}_2)_n \text{Me}$  ( $n=10\sim20$ ),
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$  ( $n=7, 9, 11$ ),
- $(\text{CH}_2)_8 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_4 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{10} \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_8 \text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2 \text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_{10} \text{NHCO}(\text{CH}_2)_n \text{Me}$  ( $n=7, 10$ ),
- $(\text{CH}_2)_4 \text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10} \text{Me}$ ,



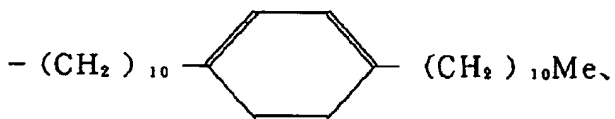
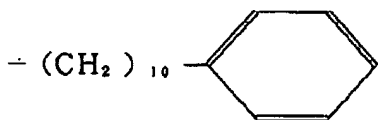
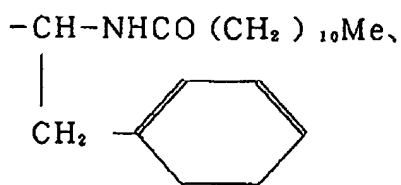
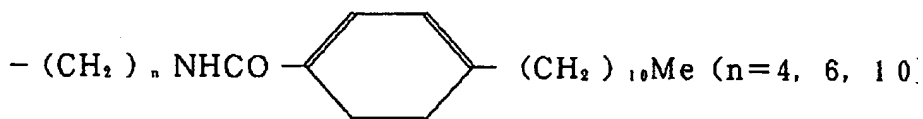
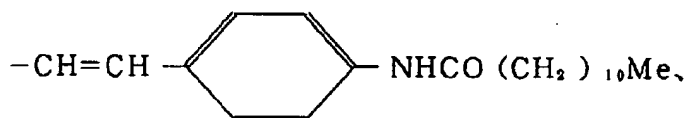
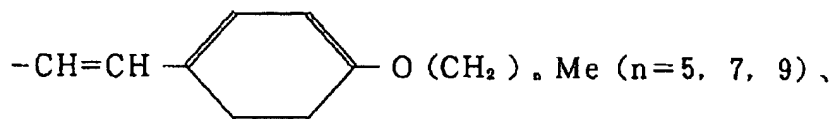
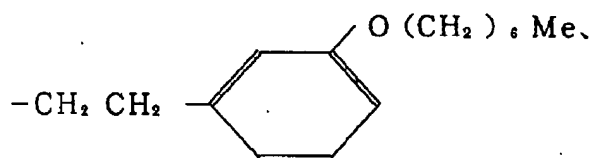
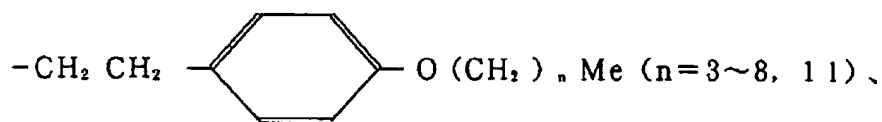
[0014]

[0014]



【化 3】

[Chemical Formula 3]

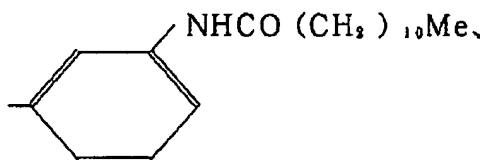
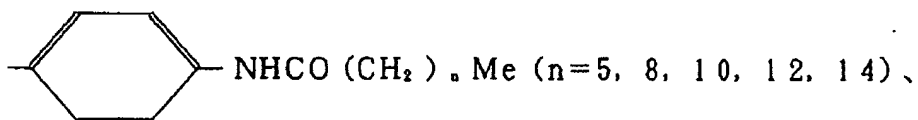
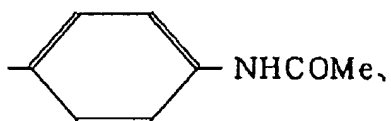
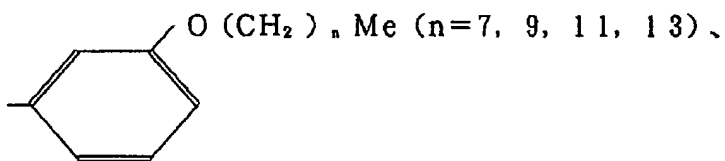
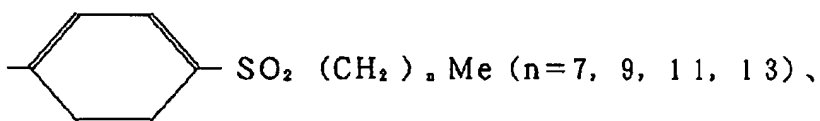
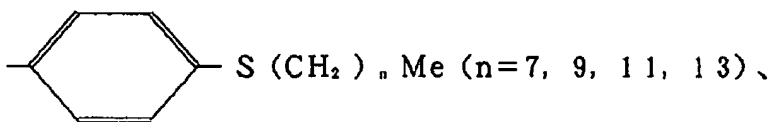
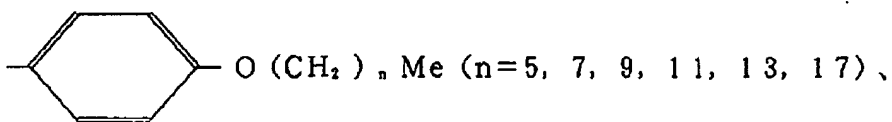
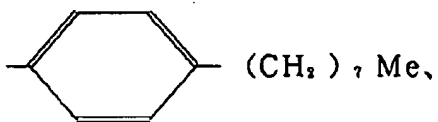


【0015】

【0015】

【化 4】

[Chemical Formula 4]

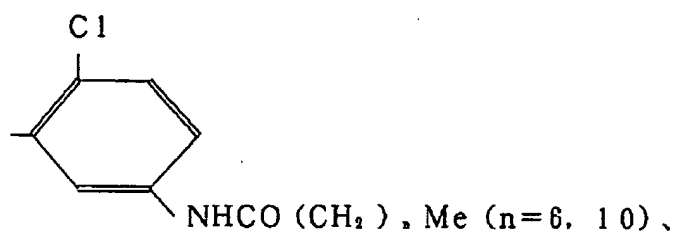
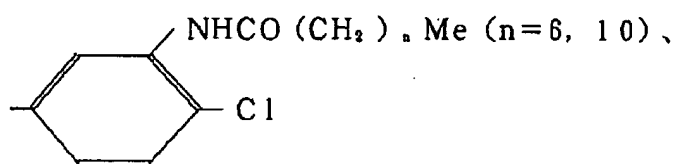
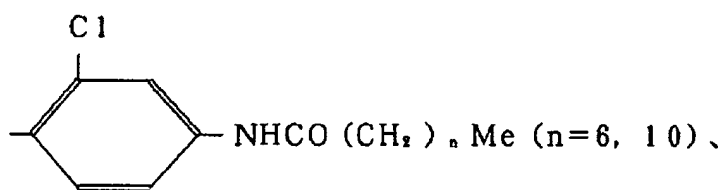
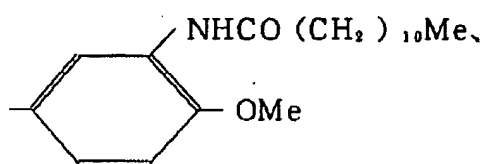
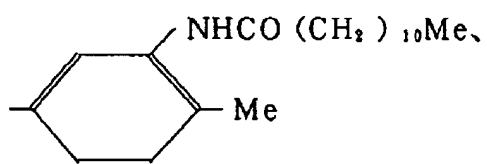
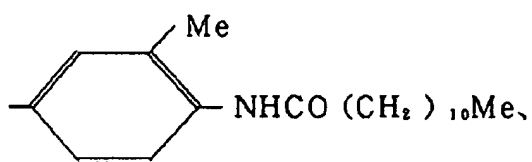
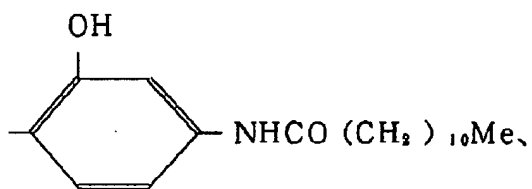


[0016]

[化 5]

[0016]

[Chemical Formula 5]

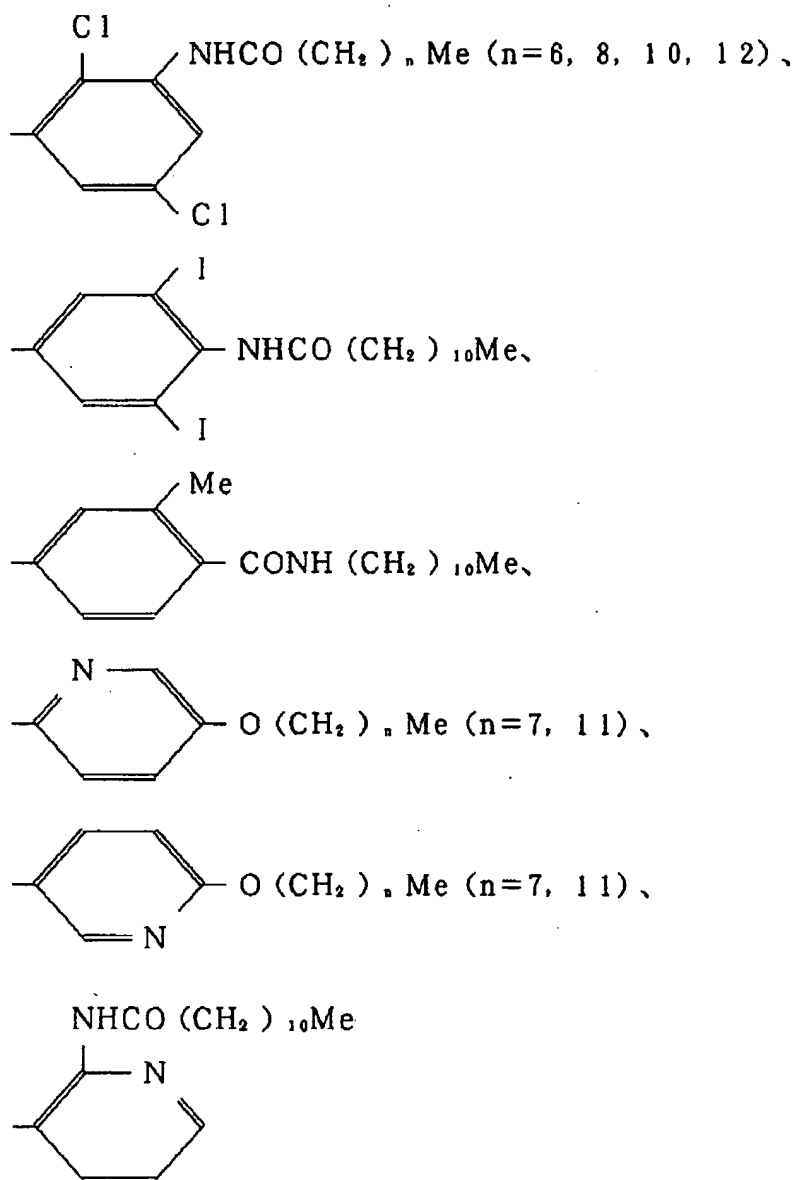


[0017]

[0017]

【化 6】

[Chemical Formula 6]



【0018】

などが挙げられる。

また、基  $\text{R}_2$  の例としては、例えば水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチルなどの直鎖または分鎖状の炭素数

【0018】

Such as is listed.

In addition, you can list 2-aminoethyl, 3-aminopropyl or other amino-lower alkyl group etc where lower alkyl group, benzyl group, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-amino butyl, 2-aminopropyl, 2-amino butyl or other amino-lower alkyl group, amino group of carbon number 1~6 of for

1-6 の低級アルキル基、ベンジル基、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノプロピル、2-アミノブチルなどのアミノ-低級アルキル基、アミノ基がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどのモノ低級アルキルまたはジ低級アルキル基で置換された 2-アミノエチル、3-アミノプロピルなどのアミノ-低級アルキル基などが挙げられる。

[0019]

基  $R_3$  としては、水素原子または  $-\text{CONH}_2$  が挙げられ、基  $R_4$  としては水素原子または水酸基が挙げられる。

上記一般式(1)において、 $R_1$ -CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、例えば炭素数 14~18( $C_{14}$ ~ $C_{18}$ )であり、 $R_2$  が水素原子、 $R_3$  が水素原子、 $R_4$  が水素原子または水酸基であるアクレアシン誘導体が好ましく、さらに好ましい例として、 $R_1$ -CO-がミリスチン酸残基( $C_{14}$ )、 $R_4$  が水酸基で示されるアクレアシン  $A\alpha$ 、 $R_1$ -CO-がパルミチン酸残基( $C_{16}$ )、 $R_4$  が水酸基で示されるアクレアシン  $A\gamma$ 、 $R_1$ -CO-がミリスチン酸残基、 $R_4$  が水素原子で示されるアクレアシン  $D\alpha$ 、 $R_1$ -CO-がパルミチン酸残基、 $R_4$  が水素原子で示されるアクレアシン  $D\gamma$  が挙げられ、さらに  $R_1$ -CO-がステアリン酸残基( $C_{18}$ )、 $R_4$  が水素原子で示されるエキノキヤンディン C、 $R_1$ -CO-がリノール酸残基( $C_{18}$ , 2 重結合 2 個)、 $R_4$  が水酸基で示されるエキノキヤンディン B など好ましい例として挙げられる。

[0020]

また、グリチルリチン類は、天然の甘草から抽出される成分として知られ、化粧品または甘味剤として幅広く用いられている。

本発明で使用するグリチルリチン類とは、一般式(2)

[0021]

[化 7]

example hydrogen atom, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, 3-methyl butyl, 2-ethyl butyl, 1-ethyl butyl or other straight chain or amount chain is substituted with methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl or other mono lower alkyl or di lower alkyl group as example of Group R  $\leq 2$ .

[0019]

As Group R  $\leq 3$ , hydrogen atom or you can list  $-\text{CONH}\leq 2$ , you can list hydrogen atom or hydroxy group as Group R  $\leq 4$ .

In above-mentioned General Formula (1),  $R\leq 1$ -CO- being long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue, for example carbon number 14~18 ( $C\leq 14$ ~ $C\leq 18$ ), the  $R\leq 2$  hydrogen atom,  $R\leq 3$  [akureashin] derivative where hydrogen atom,  $R\leq 4$  is hydrogen atom or hydroxy group is desirable, furthermore as desirable example,  $R\leq 1$ -CO- myristic acid residue ( $C\leq 14$ ), [akureashin] A;al where  $R\leq 4$  is shown with hydroxy group,  $R\leq 1$ -CO- palmitic acid residue ( $C\leq 16$ ), [akureashin] A;ga where  $R\leq 4$  is shown with hydroxy group,  $R\leq 1$ -CO- [akureashin] D;al where myristic acid residue,  $R\leq 4$  is shown with hydrogen atom, the  $R\leq 1$ -CO- [akureashin] D;ga where palmitic acid residue,  $R\leq 4$  is shown with hydrogen atom is listed, is listed furthermore  $R\leq 1$ -CO- stearic acid residue ( $C\leq 18$ ), [ekinokyandin] C,  $R\leq 1$ -CO- where  $R\leq 4$  is shown with hydrogen atom linolic acid residue ( $C\leq 18$ , double bond 2), also such as the [ekinokyandin] B where  $R\leq 4$  is shown with hydroxy group is desirable as the example where.

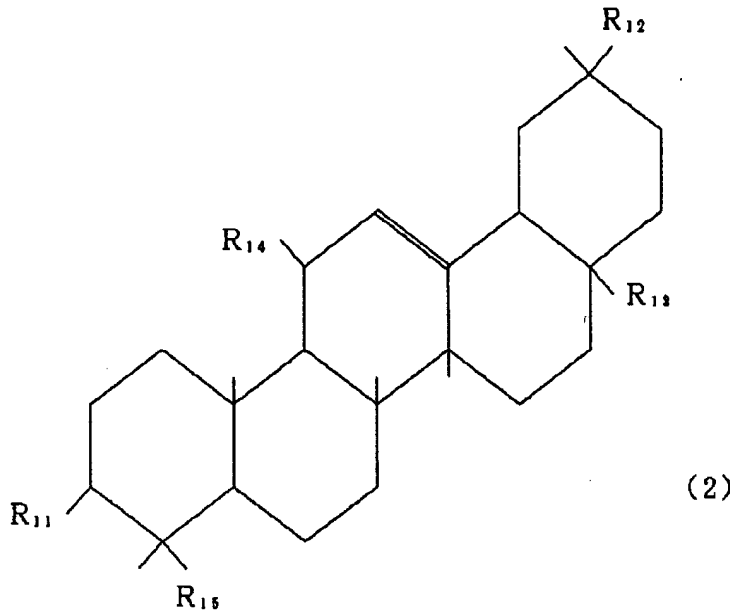
[0020]

In addition, glycyrrhizin are known as component which is extracted from natural Glycyrrhiza, widely are used as cosmetics or sweetener.

glycyrrhizin which are used with this invention, General Formula (2)

[0021]

[Chemical Formula 7]



【0022】

(式中、 $R_{11}$ ~ $R_{15}$  は水素原子または適宜の置換基を示す)で表される基本骨格を共通とする化合物の総称であり、

これらの単一の化合物またはこれらの化合物の混合物であってもよく、

具体的には 18 $\alpha$ -グリチルリチン酸〔上記一般式(2)における  $R_{11}$  はグルクロニル-グルクロン酸残基、 $R_{12}$  は COOH 基、 $R_{13}$  は CH<sub>3</sub> 基、 $R_{14}$  は =O 基、 $R_{15}$  は CH<sub>3</sub> 基をそれぞれ示す〕、

18 $\beta$ -グリチルリチン酸(同前)、

18 $\alpha$ -グリチルレチン酸( $R_{11}$ :OH 基、 $R_{12}$ :COOH 基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub> 基、 $R_{14}$ :=O 基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub> 基)、

18 $\beta$ -グリチルレチン酸(同前)、

3 $\beta$ -グルクロニル-18 $\beta$ -グリチルレチン酸( $R_{11}$ :グルクロン酸残基、 $R_{12}$ :COOH 基、 $R_{13}$ :CH<sub>3</sub> 基、 $R_{14}$ :=O 基、 $R_{15}$ :CH<sub>3</sub> 基)、

カルベノキシロン( $R_{11}$ :COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH 基、

【0022】

With generic of compound which designates basic skeleton which is displayed with (In Formula,  $R_{11}$ ~ $R_{15}$  hydrogen atom or shows appropriate substituent . ) as common ,

It is good even with these single compound or mixture of these compound ,

Concrete 18 $\alpha$ -glycyrrhonic acid {As for  $R_{11}$  in above-mentioned General Formula (2) as for [gurukuroniru] -glucuronic acid residue ,  $R_{12}$  as for COOH group ,  $R_{13}$  CH<sub>3</sub> basis, as for  $R_{14}$  as for =O group ,  $R_{15}$  CH<sub>3</sub> basis each one it shows } ,

18 $\beta$ -glycyrrhonic acid (Douzen),

18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid ( $R_{11}$ :OH group ,  $R_{12}$ :COOH group ,  $R_{13}$ :CH<sub>3</sub> basis and  $R_{14}$ :=O group ,  $R_{15}$ :CH<sub>3</sub> basis),

18 $\beta$ -glycyrrhetic acid (Douzen),

3 $\beta$ -[gurukuroniru] - 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid ( $R_{11}$ :glucuronic acid residue ,  $R_{12}$ :COOH group ,  $R_{13}$ :CH<sub>3</sub> basis ,  $R_{14}$ :=O group ,  $R_{15}$ :CH<sub>3</sub> basis),

carbenoxolone ( $R_{11}$ :COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH

R<sub>12</sub>;COOH 基、R<sub>13</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>14</sub>;=O 基、R<sub>15</sub>;CH<sub>3</sub> 基)、デオキシグリチルレチン酸(R<sub>11</sub>;OH 基、R<sub>12</sub>;COOH 基、R<sub>13</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>14</sub>;水素原子、R<sub>15</sub>;CH<sub>3</sub> 基)、3 $\alpha$ -デヒドロキシグリチルレチン酸(R<sub>11</sub>;=O 基、R<sub>12</sub>;COOH 基、R<sub>13</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>14</sub>;=O 基、R<sub>15</sub>;CH<sub>3</sub> 基)、ヘデラゲニン(R<sub>11</sub>;OH 基、R<sub>12</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>13</sub>;COOH 基、R<sub>14</sub>;水素原子、R<sub>15</sub>;CH<sub>3</sub> 基)、11-オキソヘデラゲニン(R<sub>11</sub>;OH 基、R<sub>12</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>13</sub>;COOH 基、R<sub>14</sub>;=O 基、R<sub>15</sub>;CH<sub>2</sub> CH 基)、オレアノール酸(R<sub>11</sub>;OH 基、R<sub>12</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>13</sub>;COOH 基、R<sub>14</sub>;水素原子、R<sub>15</sub>;CH<sub>3</sub> 基)、11-オキソオレアノール酸(R<sub>11</sub>;OH 基、R<sub>12</sub>;CH<sub>3</sub> 基、R<sub>13</sub>;COOH 基、R<sub>14</sub>;=O 基、R<sub>15</sub>;CH<sub>3</sub> 基)およびそれらの非毒性塩などが例示される。

## 【0023】

特に溶解性の高いグリチルリチン酸塩が好ましく、その非毒性塩としてはカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩、ヘミサクシネートなどが例示される。

グリチルリチン類のカルボン酸の数により、モノ、ジ、トリ塩などとなることができ、通常、18 $\beta$ -グリチルリチン酸、同ジカリウム塩、同モノアンモニウム塩、同ジアンモニウム塩、同ジナトリウム塩、同トリナトリウム塩、18 $\beta$ -グリチルレチン酸、カルベノキソロンジナトリウムなどが好ましく使用される。

本発明のグリチルリチン類とは、上記の遊離酸、塩またはこれらの混合物を包含する。

## 【0024】

本発明の有効成分のアクレアシン類の使用量は、医薬品として有効な作用(抗菌作用、生理活性作用)を発現する量とし、一般的には成人1日あたり10mg~2g程度である。

</sub>CH<sub>2</sub></sub>COOH group ,  
R<sub>12</sub></sub>COOH group ,  
R<sub>13</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis and  
R<sub>14</sub></sub>=O group , R<sub>15</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub>  
</sub> basis), [deokisogurichirurechin ] acid  
(R<sub>11</sub></sub>OH group , R<sub>12</sub></sub>COOH  
group , R<sub>13</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis and  
R<sub>14</sub></sub>hydrogen atom ,  
R<sub>15</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis), 3 $\alpha$ -dehydroxy  
glycyrrhetic acid (R<sub>11</sub></sub>=O group ,  
R<sub>12</sub></sub>COOH group ,  
R<sub>13</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis and  
R<sub>14</sub></sub>=O group , R<sub>15</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub>  
</sub> basis), [hederagenin ] (R<sub>11</sub></sub>OH group ,  
R<sub>12</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis and  
R<sub>13</sub></sub>COOH group , R<sub>14</sub></sub>hydrogen  
atom , R<sub>15</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis), 11 -  
[okisohederagenin ] (R<sub>11</sub></sub>OH group ,  
R<sub>12</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis,  
R<sub>13</sub></sub>COOH group , R<sub>14</sub></sub>=O  
group , R<sub>15</sub></sub>CH<sub>2</sub></sub>CH group ),  
the[oreanooru ] acid (R<sub>11</sub></sub>OH group ,  
R<sub>12</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis and  
R<sub>13</sub></sub>COOH group , R<sub>14</sub></sub>hydrogen  
atom , R<sub>15</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis), 11 -  
[okisooreanooru ] acid (R<sub>11</sub></sub>OH group ,  
R<sub>12</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis and  
R<sub>13</sub></sub>COOH group , R<sub>14</sub></sub>=O  
group , R<sub>15</sub></sub>CH<sub>3</sub></sub> basis) and those  
nontoxic salt etc are illustrated.

## 【0023】

Especially glycyrrhonic acid salt where solubility is high is desirable, potassium salt , sodium salt , ammonium salt , hemi succinate etc is illustrated as nontoxic salt .

With quantity of carboxylic acid of glycyrrhizin , it is possible to make the mono , di , tri salt etc, usually, 18 $\beta$ -glycyrrhonic acid , same dipotassium salt , same mono ammonium salt , same diammonium salt , same disodium salt , same tri sodium salt , 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid , carbenoxolone di sodium etc is desirably used.

glycyrrhizin of this invention , above-mentioned free acid , salt or these mixture is included.

## 【0024】

amount used of [akureashin ] of active ingredient of this invention makes quantity which reveals effective action (antibacterial action , physiological activity ) as drug , it is a adult per 1 day 10mg ~2g extent generally .

アクレアシン類とグリチルリチン類の組成比は、アクレアシン類とグリチルリチン類の種類およびその組合せにより異なり、各々のアクレアシン類が可溶化する組成比を適宜選択すればよい。

例えば、通常、アクレアシン A $\gamma$ を使用する場合、その 1 重量部に対して、グリチルリチン酸ジカリウム塩は約 1~4 重量部以上、グリチルリチン酸モノアンモニウム塩では約 2 重量部以上で可溶化する。

また、例えばアクレアシン D $\gamma$ を使用する場合、その 1 重量部に対して通常グリチルリチン酸ジカリウム約 1 重量部以上で可溶化する。

【0025】

アクレアシンの溶解量は可溶化の方法を工夫することによりさらに増加する。

例えば、超音波洗浄器を使用して可溶化すると、使用時間に比例してアクレアシン類の溶解量は増加し、60 分間超音波処理をした場合、アクレアシン A $\gamma$  1 重量部に対してグリチルリチン酸ジカリウム塩またはグリチルリチン酸モノアンモニウム塩は約 0.15 重量部以上で可溶化する。

【0026】

グリチルリチン類の添加量の上限はグリチルリチン類自体が澄清な溶液となる量であり、その量はグリチルリチン類の種類により異なるが、グリチルリチン酸ジカリウム塩では 85g/100ml 程度である。

本発明の組成物の溶液の濃度は、適宜選択し得るが、例えばアクレアシン類の濃度として 0.001~30%程度、グリチルリチン類濃度はアクレアシン類が可溶化するのに必要な濃度であり、例えば 0.001~85%、好ましくは 0.1~5%、さらに好ましくは 0.5~2%が挙げられる。

【0027】

本発明の組成物を製造するためには、例えば、上記組成のアクレアシン類とグリチルリチン類とを混合し、必要であれば、さらに公知の pH 調整剤、等張化剤、安定化剤、増量剤、防腐剤等を適宜混合してもよい。

混合に際しては、例えば、グリチルリチン類を前記の水性溶媒にて溶解した溶液とアクレアシン類を混合するか、アクレアシン類を分散した水

If composition ratio of [akureashin] and glycyrrhizin differs and depending upon the types and its combination of [akureashin] and glycyrrhizin each [akureashin] should have selected composition ratio which solubilizing is done appropriately.

When for example usually, [akureashin] A $\gamma$  is used, above approximately 1-4 parts by weight, with monoammonium glycyrrhinate salt solubilizing it does dipotassium glycyrrhizin salt with approximately 2 parts by weight or more vis-a-vis 1 part by weight.

In addition, when for example [akureashin] D $\gamma$  is used, usually solubilizing it does with dipotassium glycyrrhizin approximately 1 part by weight or more vis-a-vis 1 part by weight.

【0025】

dissolved amount of [akureashin] furthermore increases by devising method of the solubilizing.

Using for example ultrasonic washing machine, when solubilizing it does, being proportionate to the time in use, dissolved amount of [akureashin] increases, when 60 minute ultrasonic treatment are done, the solubilizing does dipotassium glycyrrhizin salt or monoammonium glycyrrhinate salt with approximately 0.15 parts by weight or more vis-a-vis [akureashin] A $\gamma$  1 part by weight.

【0026】

As for upper limit of addition quantity of glycyrrhizin glycyrrhizin itself being clear discernment at quantity which becomes solution, as for that quantity different, with dipotassium glycyrrhizin salt are 85 g/100ml extent with types of the glycyrrhizin.

It can select concentration of solution of composition of this invention, appropriately as for 0.001 - 30% extent, glycyrrhizin concentration with concentration which is necessary in order solubilizing to do, for example 0.001~85%, preferably 0.1~5%, furthermore preferably 0.5~2% you can list [akureashin], but as concentration of for example [akureashin].

【0027】

In order to produce composition of this invention, if [akureashin] of for example above-mentioned composition and glycyrrhizin are mixed and it is necessary, furthermore it is possible to mix pH adjustment agent, isotonic agent, stabilizer, extender, antiseptic etc of public knowledge appropriately.

At time of mixture, it mixes solution and [akureashin] which melt the for example glycyrrhizin with aforementioned aqueous solvent, or it mixes drying or solution of aqueous



性溶媒と、グリチルリチン類の乾燥または溶液を混合するか、または、それぞれの組成物の構成成分の乾燥物を直接水性溶媒に混合してもよい。

[0028]

可溶化に際してその手段は特に限定されないが、前述したように超音波処理すると特に好ましく、処理時間の長さに依存して溶解量は増加する。

5~120 分間の処理時間が好ましいが、さらに好ましくは 30~60 分である。

水性組成物等の溶液を調製するに際しては、滅菌状態の溶液、例えば滅菌蒸留水等を用いることが好ましい。

また、0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターなどによる無菌処理や、その他の加熱処理、殺菌ガス等による無菌処理を行うことが好ましい。

[0029]

本発明の組成物は水性組成物あるいはその乾燥組成物のいずれでもよいが、乾燥組成物は、アクレアシン類が安定に保存されることから特に好ましい。

乾燥組成物を簡単に得るには、一度水性組成物とした溶液を各種の乾燥手段により乾燥物とする方法などが挙げられる。

乾燥手段としては、例えば、凍結乾燥、スプレードライ法、減圧乾燥などが汎用されているが、特に凍結乾燥法が好ましい。

[0030]

以上の製造法を具体的に例示すると、上記の組成の各成分を滅菌蒸留水にて可溶化した後、0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターにより無菌濾過し、バイアル、アンプルなどに分注するか、または凍結乾燥することにより調製し、必要により用時、注射用蒸留水などで溶解して水性組成物とすればよい。

このようにして得られた本発明の水性または乾燥組成物は、注射剤として用いられることが多いが、その他経口や経鼻投与用の製剤として使用することもできる。

[0031]

本発明の組成物は安全性の高いグリチルリチン類を用いることにより、他の可溶化剤を用いる製剤よりも安全性の面で有利であり、さらに組成物中でのアクレアシン類の安定性は、乾燥状態で特に熱に対する保存安定性において優れ

solvent and glycyrrhizin which disperse [akureashin ], or, is possible to mix dried matter of ingredient of respective composition to aqueous solvent directly.

[0028]

means especially is not limited in case of solubilizing . As mentioned earlier, when ultrasonic treatment it does, especially it is desirable, depending on length of process time , dissolved amount increases.

process time of 5 - 120 minute is desirable, but furthermore it is a preferably 30~60 amount.

When aqueous composition or other solution is manufactured, it is desirable to use solution , for example sterile distilled water etc of sterilization state .

In addition, with such as sterilization and other heat treatment , sterilization gas to do sterilization with such as membrane filter of 0.22  $\mu$ m it is desirable.

[0029]

composition of this invention aqueous composition or is good with whichever of the dry composition , but dry composition especially is desirable from fact that [akureashin ] are retained in stability.

To obtain dry composition simply, you can list method etc which designates solution which is made one time aqueous composition as dried matter with various drying means .

As drying means , for example lyophilizing , a spray drying method , reduced pressure drying etc is done for general purpose , but especially lyophilization method is desirable.

[0030]

When production method above is illustrated concretely, sterile filtration it does each component of above-mentioned composition solubilizing after doing, with the membrane filter of 0.22  $\mu$ m with sterile distilled water , aliquot makes vial , ampoule , or etc it manufactures by lyophilizing doing, melts necessary with when and injectable distilled water etc depending and should have made aqueous composition .

Being used as for aqueous or dry composition of this invention which it acquires this way, as injectable it is many it can also use, but in addition as formulation for oral and nasal administration .

[0031]

As for composition of this invention being profitable in aspect of the safety in comparison with formulation which uses other solubilizer by using glycyrrhizin where safety is high, furthermore stability of [akureashin ] in composition showed result of being superior in storage stability especially heat

た結果を示した。

本発明においては、アクレアシン類の可溶化力を高めるために、溶解補助剤としてサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを上記組成物に添加することにより、アクレアシン類の溶解量が著しく増加する。

【0032】

サリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加する場合は、グリチルリチン類 1 重量部に対してサリチル酸ナトリウムは 0.1 重量部以上、また安息香酸ナトリウムは 2 重量部以上添加することにより用量依存的にアクレアシン類の溶解量は増える。

例えば、グリチルリチン酸ジカリウム 1 重量部に対して、サリチル酸ナトリウム 0.2 重量部添加したときのアクレアシン A $\gamma$  の溶解量は、グリチルリチン酸ジカリウム 1 重量部に対して約 6.5 重量部であるが、サリチル酸ナトリウムの添加量を 5 重量部にすると、アクレアシンの溶解量は約 3 倍の 18 重量部まで増加する。

【0033】

同様に、グリチルリチン酸ジカリウム 1 重量部に対して、安息香酸ナトリウム 2 重量部添加したときのアクレアシン A $\gamma$  の溶解量は、グリチルリチン酸ジカリウム 1 重量部に対して約 6 重量部であるが、安息香酸ナトリウムの添加量を 10 重量部にすると、アクレアシンの溶解量は 16 重量部まで増加する。

以上に述べたアクレアシン類とグリチルリチン類を含有する水性組成物またはその凍結乾燥組成物、あるいはアクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを含有する水性組成物またはその凍結乾燥組成物の再溶解物は澄明であり、医薬品として安全に投与できるものである。

【0034】

上記のアクレアシン類組成物を公知の輸液に混ぜたところ、可溶化剤の含有量が著しく少量の場合は、混ぜた後に白濁が見られる。

この白濁を防止するために、特定のアミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン塩酸塩を添加することにより白濁が防止することができる。

例えば、アクレアシン A $\gamma$  1 重量部に対して、グリチルリチン酸ジカリウム 2 重量部以下で可溶

with dry state .

Regarding to this invention, in order to raise solubilizing strength of [akureashin ], the dissolved amount of [akureashin ] increases considerably by adding sodium salicylate or the sodium benzoate to above-mentioned composition as solubilizer .

【0032】

When sodium salicylate or sodium benzoate is added, vis-a-vis glycyrrhizin 1 part by weight as for sodium salicylate as for 0.1 parts by weight or more , and sodium benzoate as for dissolved amount of the[akureashin ] it increases to dose dependent 2 parts by weight or more by adding.

Vis-a-vis for example dipotassium glycyrrhizin 1 part by weight , when sodium salicylate 0.2 parts by weight adding, dissolved amount of [akureashin ] A $\gamma$  is approximately 6.5 parts by weight vis-a-vis dipotassium glycyrrhinate 1 part by weight , but when the addition quantity of sodium salicylate is designated as 5 parts by weight , dissolved amount of [akureashin ] increases to 18 parts by weight of approximately 3 times .

【0033】

When in same way, sodium benzoate 2 parts by weight adding vis-a-vis dipotassium glycyrrhizin 1 part by weight , dissolved amount of [akureashin ] A $\gamma$  is approximately 6 parts by weight vis-a-vis dipotassium glycyrrhizin 1 part by weight , but when addition quantity of sodium benzoate is designated as 10 parts by weight , dissolved amount of [akureashin ] increases to 16 parts by weight .

aqueous composition which contains [akureashin ] and glycyrrhizin which are expressed above or aqueous composition which contains lyophilizing composition , or [akureashin ] and glycyrrhizin and sodium salicylate or sodium benzoate or any redissolving things of lyophilizing composition with being clear discernment, are something which can be prescribed safely as the drug .

【0034】

When above-mentioned [akureashin ] composition was mixed into fluid infusion of the public knowledge , when content of solubilizer to be considerable it is a trace , after mixing, you can see clouding .

In order to prevent this clouding , it can prevent clouding by adding the specific amino acid , for example glutamic acid , aspartic acid , cysteine acetate .

Vis-a-vis for example [akureashin ] A $\gamma$  1 part by weight , solubilizing doing with the dipotassium glycyrrhizin 2 parts

化させ、生理食塩液で 50 倍以上に希釈すると白濁する。

このとき、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、システイン塩酸塩などのアミノ酸を、グリチルリチン酸ジカリウム 1 重量部に対して 0.1 重量部以上添加すると白濁が防止できる。

【0035】

上記のアミノ酸類を、アクレアシン類とグリチルリチン類を含有する組成物に添加してもよいし、アクレアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを含有する組成物に添加してもよい。

アミノ酸類の添加量は、可溶化剤の種類およびその使用量により異なるが、通常は可溶化剤 1 重量部に対して 0.1~0.5 重量部あるいは水性組成物の約 1~2%程度含有するように使用すればよい。

アミノ酸類の添加と上記のサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムの添加順序などの限定はない。

【0036】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0037】

【実施例 1】

アクレアシン A γ 100mg とグリチルリチン酸ジカリウム(丸善化成社製)1000mg をとり、無菌蒸留水 100ml を加え、超音波洗浄器(BRANSON 社製 Type2200 型 45KHz、80W)にて 10 分間超音波処理し、可溶化させて澄明な溶液を得た。

次いで 0.22 μm のメンブランフィルターにより無菌濾過後、バイアルに 1ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、窒素置換、打栓、巻き締めし、用時溶解型凍結乾燥製剤(製剤 A)を得た。

【0038】

次にアクレアシン A γ 100mg とデオキシコール酸ナトリウム(シグマ社製)1000mg をとり、以下同様に処理し、凍結乾燥製剤(製剤 B)を得た。

製剤 A および製剤 B を 50 deg C に保存し、各時点で 3 バイアルずつを取り出し、各々を水:アセトニトリル(48:52)1ml にて溶解して、高速液体クロ

by weight or less, when with physiological saline it dilutes 50 times or more, clouding it does.

At time of this, L [asuparagin] acid, L [gurutamin] acid, cysteine acetate or other amino acid, when 0.1 parts by weight or more is added vis-a-vis dipotassium glycyrrhizin 1 part by weight it can prevent clouding.

【0035】

It is possible to add above-mentioned amino acids, to composition which contains [akureashin] and glycyrrhizin and, it is possible to add to composition which contains [akureashin] and glycyrrhizin and sodium salicylate or sodium benzoate.

If different, usually as 0.1 - 0.5 parts by weight or approximately 1 - 2% extent of aqueous composition contained vis-a-vis solubilizer 1 part by weight, should have used addition quantity of amino acids, with types and its amount used of solubilizer.

There is not addition and an above-mentioned sodium salicylate of amino acids or addition sequence or other limitation of sodium benzoate.

【0036】

【Working Example(s)】

Listing Working Example below, you explain this invention, but this invention is not something which is limited in this.

【0037】

【Working Example 1】

[akureashin] A; ga 100 mg and dipotassium glycyrrhizin (Maruzen transformation supplied) you took 1000 mg, 10 min ultrasonic treatment you did with ultrasonic washing machine (BRANSON supplied Type 2200 type 45 KHz, 80W) including sterile distilled water 100ml, solubilizing did and being clear discernment acquired solution.

Next, after sterile filtration, aliquot 1 ml each it did in vial with membrane filter of 0.22 μm, did lyophilizing, nitrogen substitution, hitting plug, winding tightening did, acquired dissolve when used type lyophilizing formulation (formulation A).

【0038】

[akureashin] A; ga 100 mg and sodium deoxycholate (Sigma Chemical Co. make) you took 1000 mg next, below treated in same way, acquired lyophilizing formulation (formulation B).

formulation A and formulation B were retained in 50 deg C, 3 vial at a timewere removed with each time point, each water:acetonitrile (48:52) was melted with 1 ml,

JP1993271097A

1993-10-19

マトグラフィー(HPLC)を用いて、アクレアシン A  
γ 含量を測定した。

[akureashin ] A;ga content was measured making use of  
high-performance liquid chromatography (HPLC ).

【0039】

[0039]

	H	PLC条件
	H	PLC condition
カラム	: 内経4	. 6 × 150mm
column	: Inside warp 4	. 6 X 150mm

0 Å (YMC 社製)

0\$ (YMC supplied )

移動相:水:アセトニトリル(48:52)

transfer phase : water:acetonitrile (48: 52)

検出:UV220nm

Detection:UV220nm

流速:0.8ml/min

flow rate :0.8ml/min

試料:サンプルに移動相 1ml を加え溶解後 5 μl  
注入結果

In specimen :sample including transfer phase 1ml result of  
5;mu l fills aftermelting

【0040】

[0040]

## アクレアシン A γ 含量の測定

製剤	可溶化剤	3 バイアルの平均残存率 (%)		
		開始時	5 0 °C 1 週間	5 0 °C 2 週間
A	グリチルリチン酸 ジカリウム	1 0 0	7 9 . 0	7 2 . 6
B	デオキシコール酸 ナトリウム	1 0 0	3 1 . 5	3 0 . 0

【表 1】

[Table 1]

【0041】

表 1 に示したように、50 deg C2 週間保存後のア  
クレアシン A γ 含量(残存%)は、LotA が 72.6%、  
LotB が 30.0%であり、デオキシコール酸ナトリウ  
ムで製剤化したものに比べグリチルリチン酸ジ  
カリウムを用いて製剤化した方がはるかに熱に  
対する保存安定性が勝っていた。

[0041]

As shown in Table 1 , as for [akureashin ] A;ga content  
(Remains %) of 50 deg C2 weeks retention later, LotA 72.6%,  
LotB 30.0%, storage stability onewhich formulating is done  
for heat much surpassed making use of [guruchirurichin ] acid  
dipotassium in comparison with those which formulating are  
done with the sodium deoxycholate .

なおいずれのサンプルも水または水:アセトニトリルの添加により澄明な溶液となった。

【0042】

【実施例 2】

アクレアシン A γ 100mg にグリチルリチン酸ジカリウム 400mg を添加し、これに無菌蒸留水 100ml を加え、攪拌し可溶化した後、0.22 μ m のメンブランフィルターで無菌濾過し、無菌的に 1ml ずつアンプルに分注・熔閉し、水性注射剤を得た。

【0043】

【実施例 3】

グリチルリチン酸モノアンモニウム(丸善化成社製)800mg に無菌蒸留水 400ml を加え、水酸化ナトリウム及び塩酸を用いて pH を 7.0 に調製した後無菌蒸留水を加え全量を 500ml とした。

これにアクレアシン A γ 100mg を添加し、超音波洗浄器(10 分間)によって可溶化させた後 0.22 μ m のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に 5ml ずつアンプルに分注し熔閉した。

【0044】

【実施例 4】

アクレアシン D γ 50mg にグリチルリチン酸ジカリウム 500mg を添加し、無菌蒸留水 50ml を加え超音波洗浄器を利用し可溶化した。

0.22 μ m のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 1ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い窒素充填、打栓、巻き締めし、用時溶解型製剤を得た。

【0045】

【実施例 5】

アクレアシン A γ 100mg、グリチルリチン酸ジカリウム 600mg、マンニト 400mg をとり、これに無菌蒸留水 100ml を加えて攪拌し可溶化した。

0.22 μ m のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に 1ml ずつバイアルに分注し凍結乾燥を行い用時溶解注射剤を得た。

【0046】

【実施例 6】

アクレアシン A γ 100mg、グリチルリチン酸ジカリウム 500mg、グルコース 500mg をとり、これに

Furthermore being clear discernment it became solution each sample depending upon addition of water or water:acetonitrile .

【0042】

【Working Example 2】

It added dipotassium glycyrrhizin 400mg to [akureashin ] A;ga 100 mg , it agitated to thisincluding sterile distilled water 100ml , solubilizing after doing, sterile filtration it did with the membrane filter of 0.22;mu m, in sterile aliquot \* \* closing made ampoule , 1 ml each acquired aqueous injectable .

【0043】

【Working Example 3】

monoammonium glycyrrhinate (Maruzen transformation supplied ) after manufacturing pH in 7.0, including the sterile distilled water 400ml , making use of sodium hydroxide and hydrochloric acid total amount was designatedas 500 ml in 800 mg including sterile distilled water .

It added [akureashin ] A;ga 100 mg to this, with ultrasonic washing machine (10 min ) with the membrane filter of 0.22;mu m after solubilizing after sterile filtration , in sterile aliquot made ampoule and 5 ml each \* closing did.

【0044】

【Working Example 4】

It added dipotassium glycyrrhizin 500mg to [akureashin ] D;ga 50 mg , solubilizing it didmaking use of ultrasonic washing machine including sterile distilled water 50ml .

0.22 With membrane filter of the;mu m after sterile filtration , in sterile the aliquot 1 ml each it did in vial , did lyophilizing and nitrogen fullness and hitting plug , winding tightening did, acquired dissolve when used type formulation .

【0045】

【Working Example 5】

You took [akureashin ] A;ga 100 mg , dipotassium glycyrrhizin 600mg , mannitol 400mg , you agitated to this including the sterile distilled water 100ml and solubilizing did.

0.22 With membrane filter of the;mu m after sterile filtration , in sterile the aliquot it made vial and 1 ml each did lyophilizing and acquired dissolution at use injectable .

【0046】

【Working Example 6】

You took [akureashin ] A;ga 100 mg , dipotassium glycyrrhizin 500mg , glucose 500mg , you agitated to this

無菌蒸留水 100ml を加えて攪拌し可溶化し、 $0.22\mu\text{m}$  のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に 1ml ずつアンプルに分注した。

そのうち 1 本をとり、注射筒で全量吸引し 500ml の点滴用生理食塩液に加え、点滴用注射剤を得た。

[0047]

【実施例 7】

アクレアシン A  $\alpha$  40mg とグリチルリチン酸ジカリウム 160mg をとり、無菌蒸留水 40ml を加えて攪拌し可溶化し、 $0.22\mu\text{m}$  のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に 1ml ずつバイアルに分注し凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

[0048]

【実施例 8】

アクレアシン D  $\alpha$  40mg とグリチルリチン酸ジカリウム 400mg をとり、無菌蒸留水 100ml を加え、超音波洗浄器を用いて可溶化した。

$0.22\mu\text{m}$  のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 1ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、窒素充填、打栓、巻締めし、用時溶解注射剤を得た。

[0049]

【実施例 9】

アクレアシン A  $\gamma$  500mg とグリチルリチン酸ジカリウム 200mg をとり、無菌蒸留水 20ml を加え、超音波洗浄器(60 分)を用いて可溶化した。

$0.22\mu\text{m}$  のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 0.5ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

[0050]

【実施例 10】

アクレアシン A  $\gamma$  1500mg、グリチルリチン酸ジカリウム 100mg 及びサリチル酸ナトリウム 500mg をとり、無菌蒸留水 10ml を加え、超音波洗浄器(60 分)を用いて可溶化した。

$0.22\mu\text{m}$  のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 0.5ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

[0051]

including the sterile distilled water 100ml and solubilizing did, with membrane filter of  $0.22\mu\text{m}$  after the sterile filtration, in sterile aliquot made ampoule 1 ml each.

You took among 1 those, total amount absorbed with syringe barrel and you acquired injectable for drip in addition to physiological saline for the drip of 500 ml.

[0047]

[Working Example 7]

You took [akureashin] A;  $\alpha$  40 mg and dipotassium glycyrrhinate 160mg, you agitated including sterile distilled water 40ml and solubilizing did, with membrane filter of  $0.22\mu\text{m}$  after sterile filtration, in sterile aliquot made vial and 1 ml each did lyophilizing, acquired dissolution at use injectable.

[0048]

[Working Example 8]

You took [akureashin] D;  $\alpha$  40 mg and dipotassium glycyrrhizin 400mg, solubilizing you did including sterile distilled water 100ml, making use of ultrasonic washing machine.

$0.22\mu\text{m}$  With membrane filter of the;  $\mu\text{m}$  after sterile filtration, in sterile the aliquot 1 ml each it did in vial, did lyophilizing, nitrogen fullness and hitting plug, crimping did, acquired dissolution at use injectable.

[0049]

[Working Example 9]

You took [akureashin] A;  $\gamma$  500 mg and dipotassium glycyrrhizin 200mg, solubilizing you did including sterile distilled water 20ml, making use of ultrasonic washing machine (60 minutes).

$0.22\mu\text{m}$  With membrane filter of the;  $\mu\text{m}$  after sterile filtration, in sterile the aliquot 0.5 ml each it did in vial, did lyophilizing, acquired the dissolution at use injectable.

[0050]

[Working Example 10]

You took [akureashin] A;  $\gamma$  1500 mg, dipotassium glycyrrhizin 100mg and sodium salicylate 500mg, solubilizing you did including sterile distilled water 10ml, making use of ultrasonic washing machine (60 minutes).

$0.22\mu\text{m}$  With membrane filter of the;  $\mu\text{m}$  after sterile filtration, in sterile the aliquot 0.5 ml each it did in vial, did lyophilizing, acquired the dissolution at use injectable.

[0051]

## 【実施例 11】

グリチルリチン酸モノアンモニウム(丸善化成社製)100mgに無菌蒸留水 8mlを加え、水酸化ナトリウム及び塩酸を用いて pH を 6.0 に調製した後無菌蒸留水を加え全量を 10ml とした。

これにアクレアシン A γ 1000mg を添加し、超音波洗浄器(60 分間)によって可溶化させた後 0.22 μm のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に 0.5ml ずつアンプルに分注し熔閉した。

【0052】

## 【実施例 12】

アクレアシン A γ 500mg、グリチルリチン酸ジカリウム 100mg 及び安息香酸ナトリウム 500mg をとり、無菌蒸留水 10ml を加え、超音波洗浄器(60 分)を用いて可溶化した。

0.22 μm のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 0.5ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

【0053】

## 【実施例 13】

アクレアシン A γ 250mg、グリチルリチン酸ジカリウム 100mg 及びアスパラギン酸 10mg をとり、無菌蒸留水 10ml を加え、超音波洗浄器(60 分)を用いて可溶化した。

0.22 μm のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 1ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

このバイアル 1 本をとり無菌蒸留水 1ml を加えて溶解し、これを生理食塩液 50ml 中に混合し澄明な点滴用製剤を得た。

【0054】

## 【実施例 14】

アクレアシン A γ 230mg、グリチルリチン酸ジカリウム 100mg 及びグルタミン酸 10mg をとり、無菌蒸留水 10ml を加え、超音波洗浄器(60 分)を用いて可溶化した。

0.22 μm のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 1ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

このバイアル 1 本をとり無菌蒸留水 1ml を加えて溶解し、これを生理食塩液 50ml 中に混合し澄明な点滴用製剤を得た。

【0055】

## 【Working Example 11】

monoammonium glycyrrhinate (Maruzen transformation supplied) after manufacturing pH in 6.0, including the sterile distilled water 8ml, making use of sodium hydroxide and hydrochloric acid total amount was designated as 10 ml in 100 mg including sterile distilled water.

It added [akureashin] A;ga 1000 mg to this, with ultrasonic washing machine (60 minute) with membrane filter of 0.22 μm after solubilizing after sterile filtration, in the sterile aliquot made ampoule and 0.5 ml each \* closing did.

【0052】

## 【Working Example 12】

You took [akureashin] A;ga 500 mg, dipotassium glycyrrhizin 100mg and sodium benzoate 500mg, solubilizing you did including sterile distilled water 10ml, making use of ultrasonic washing machine (60 minutes).

0.22 With membrane filter of the;mu m after sterile filtration, in sterile the aliquot 0.5 ml each it did in vial, did lyophilizing, acquired the dissolution at use injectable.

【0053】

## 【Working Example 13】

You took [akureashin] A;ga 250 mg, dipotassium glycyrrhizin 100mg and aspartic acid 10mg, solubilizing you did including sterile distilled water 10ml, making use of ultrasonic washing machine (60 minutes).

0.22 With membrane filter of the;mu m after sterile filtration, in sterile the aliquot 1 ml each it did in vial, did lyophilizing, acquired the dissolution at use injectable.

You took this vial 1 and you melted including sterile distilled water 1ml, mixed this in physiological saline 50ml and being clear discernment acquired formulation for the drip.

【0054】

## 【Working Example 14】

You took [akureashin] A;ga 230 mg, dipotassium glycyrrhizin 100mg and glutamic acid 10mg, solubilizing you did including sterile distilled water 10ml, making use of ultrasonic washing machine (60 minutes).

0.22 With membrane filter of the;mu m after sterile filtration, in sterile the aliquot 1 ml each it did in vial, did lyophilizing, acquired the dissolution at use injectable.

You took this vial 1 and you melted including sterile distilled water 1ml, mixed this in physiological saline 50ml and being clear discernment acquired formulation for the drip.

【0055】

## 【実施例 15】

アクレアシン A $\gamma$  220mg、グリチルリチン酸ジカリウム 100mg 及びシステイン塩酸塩 10mg をとり、無菌蒸留水 10ml を加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。

0.22  $\mu$  m のメンブランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに 1ml ずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

このバイアル 1 本をとり無菌蒸留水 1ml を加えて溶解し、これを生理食塩液 50ml 中に混合し澄明な点滴用製剤を得た。

【0056】

## 【発明の効果】

水難溶性であるアクレアシン類に対して、可溶化剤としてグリチルリチン類を用いることにより、安全性が高く可溶化された水性組成物またはその乾燥組成物を提供することが可能となった。

さらに、本発明の組成物はアクレアシン類の保存安定性に優れている。

また、上記組成物にサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加することにより、アクレアシン類の溶解量を増加させることが可能となった。

さらに、アミノ酸類を添加することにより輸液に混注しても白濁しない製剤を得ることが可能となった。

## [Working Example 15]

You took [akureashin] A $\gamma$  220 mg, dipotassium glycyrrhizin 100mg and cysteine acetate 10mg, solubilizing you did including sterile distilled water 10ml, making use of ultrasonic washing machine (60 minutes).

0.22 With membrane filter of the;mu m after sterile filtration, in sterile the aliquot 1 ml each it did in vial, did lyophilizing, acquired the dissolution at use injectable.

You took this vial 1 and you melted including sterile distilled water 1ml, mixed this in physiological saline 50ml and being clear discernment acquired formulation for the drip.

【0056】

## [Effects of the Invention]

safety to be high aqueous composition which solubilizing is done or offering the dry composition became possible by using glycyrrhizin vis-a-vis [akureashin] which are a poorly water-soluble, as solubilizer.

Furthermore, composition of this invention is superior in storage stability of the [akureashin].

In addition, dissolved amount of [akureashin] it became possible by adding the sodium salicylate or sodium benzoate in above-mentioned composition, to increase.

Furthermore, mixing note making fluid infusion by adding amino acids, it became possible to obtain formulation which clouding is not done.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES.**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.